

DISSERTAÇÃO

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Controlo da dor em pacientes oncológicos

Ana Isabel Coelho Rosa Cardoso

Mestrado Integrado em Medicina – 6.º ano

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Centro Hospitalar do Porto

ORIENTADORA

Dra. Cristina Isabel Marinho Silva Carvalho

ÍNDICE

Resumo	3
Abstract.....	4
Introdução	5
Tipos de dor	7
Fisiopatologia da dor	9
Abordagem de um paciente com dor.....	12
Terapêutica Farmacológica	16
Efeitos indesejados dos opióides	23
Principais erros no tratamento	25
Discussão	27
Conclusão	29
Agradecimentos.....	30
Bibliografia.....	31

RESUMO

Introdução

A maioria das dores em pacientes com cancro resulta de uma de três causas principais: diretamente relacionada com o tumor (60 a 90% dos casos), relacionada com a terapia (5 a 20%) ou não relacionada com a doença (3 a 10% dos pacientes). A sua prevalência e intensidade variam principalmente de acordo com a localização do tumor, com a presença de metástases e com o estadio de evolução da neoplasia.

Os avanços no tratamento da dor e a maior experiência clínica dos profissionais na abordagem da dor oncológica contribuem para o alívio satisfatório da dor relacionada com o cancro, na maioria dos pacientes, desde que avaliada e tratada adequadamente.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 70% a 90% dos pacientes possa obter alívio da dor com protocolos simples de administração de analgésicos, reservando os tratamentos mais complexos para os pacientes em que esse tratamento inicial não tenha sido efetivo.

Objetivos

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo sistematizar os conhecimentos atuais sobre a terapêutica de alívio da dor em pacientes oncológicos. Será efetuada uma breve abordagem do mecanismo fisiopatológico da dor, dos diversos tipos de dor e da classificação dos diferentes fármacos usados para o seu alívio. Pretende também rever as recomendações atuais para a terapêutica da dor, discutindo os mecanismos envolvidos e os fármacos disponíveis para fazer face a este problema. Serão também discutidas as limitações ainda existentes, efeitos secundários comuns da terapêutica e opções não farmacológicas disponíveis.

Palavras-chave

Dor, Cancro, Analgesia, Adjuvante, Opióide, Efeitos secundários.

ABSTRACT

Introduction

Most pain in cancer patients results from three main causes: directly related to tumor (60 to 90% of cases) related to therapy (5 to 20%) or not related to disease (3 to 10 % of patients). Its prevalence and intensity vary mainly according to the tumor location, the presence of metastasis and the stage of development of neoplasia.

Advances in pain treatment, the greatest clinical experiences of professionals with cancer pain and the evidence arising from the literature suggest that most patients can obtain satisfactory relief of cancer-related pain if it is evaluated and treated appropriately.

The World Health Organization (WHO) estimates that 70% to 90% of patients can obtain pain relief with simple protocols of oral analgesics, reserving more complex treatment for patients in that initial treatment has not been effective.

Objectives

This literature review aims to systematize the current knowledge about pain relief in oncological patients. There will be a brief overview of the pathophysiological mechanism of pain, the various types of pain and classification of different drugs used for its relief. This also intends to review current recommendations for pain therapy, discussing the mechanisms involved and the drugs available to deal with this problem. There will also be a discussion about the limitations that still remain, common side effects of the therapy and also the available nonpharmacological options.

Keywords

Pain, Cancer, Analgesy, Adjuvant, Opioid, Side effects.

INTRODUÇÃO

De acordo com a *International Association for the Study of Pain*, a dor é “uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada a um dano tecidual real ou potencial, ou descrito nos termos de tal dano.”. (1)¹

É uma experiência única e individual, modificada pelo conhecimento prévio de um dano que pode ser existente ou presumido, ou seja, em qualquer situação a dor é o que o paciente refere e descreve. (7,11)

A severidade da dor não é diretamente proporcional à quantidade de tecido afetado e muitos outros fatores podem influenciar a perceção deste sintoma, tais como: fadiga, depressão, raiva, medo, ansiedade, e sentimentos de falta de esperança. (5) Deste modo, os aspetos sensitivos, emocionais e culturais são indissociáveis e devem ser igualmente investigados em cada indivíduo. (14)

A dor oncológica é uma expressão utilizada para caracterizar a dor de um paciente com cancro, na maioria das vezes de múltiplas etiologias que se somam e potencializam, e que pode ou não estar diretamente relacionada com a doença de base e evolução. É o sintoma mais temido e determinante de sofrimento relacionado com a doença oncológica. (4,9)

A dor do paciente oncológico resulta de uma de três causas principais:

- diretamente relacionada com o tumor - 60 a 90% dos casos, como no caso da infiltração local pelo tumor ou metástases;
- relacionada com a terapia antitumoral - 5 a 20%;
- não relacionada com o tumor - 3 a 10% - casos de pacientes portadores de outras patologias que cursem com dor. (6)

A prevalência e a intensidade da dor no cancro variam principalmente com a localização do tumor, a presença de metástases e o estadio de evolução da neoplasia. Assim, embora menos de 15% dos pacientes com doença não metastática relatem dor, 80% ou mais dos pacientes com cancro disseminado experimentam dor que exige tratamento. A maioria dos pacientes referidos para controlo deste sintoma relacionado com o cancro tem pelo menos dois locais anatomicamente distintos de dor e mais de 40% têm quatro ou mais locais. (3,11)

¹ A numeração entre parêntesis, ao longo do trabalho, sustenta as informações da bibliografia consultada.

Controlo da dor em pacientes oncológicos

Considerando que sentir dor não é natural e que a ausência de dor é um direito do paciente, devem-se agrupar esforços no sentido de aliviar e controlar a dor, sabendo-a múltipla e dinâmica e, conseqüentemente adequar periodicamente o tratamento oferecido. (14,21)

A dor crónica ou de intensidade grave tem um grande efeito deletério sobre a saúde física, psicológica e social do paciente. O controlo efetivo da dor é, por isso, essencial para o bem estar e qualidade de vida. (6,9)

TIPOS DE DOR

O prognóstico de evolução do estado de um paciente e a resposta esperada à medicação variam conforme o tipo de dor em causa.

A dor pode ser: dor do tipo nociceptivo, neuropático ou mista, sendo esta última, a mais comum na prática clínica. (8,10)

1 - dor nociceptiva - dor de carácter agudo, em que a lesão tecidual estimula diretamente os recetores da dor de acordo com o local de origem. Pode ser somática ou visceral.

1.1 - dor somática - habitualmente descrita como uma picada ou aperto, pode ser superficial (pele) ou profunda (músculo, osso). É desencadeada ou exacerbada pelo movimento, aliviada pelo repouso e de localização precisa (exemplo: dor óssea e musculoesquelética, ulceração da pele). (3,5)

1.2 - dor visceral - provocada por distensão de uma víscera, de característica opressiva, constrictiva ou em cólicas, de difícil localização, acompanhada ou não de náuseas, vômitos e sudorese. Pode ocorrer à distância sendo, neste caso, chamada de dor referida. (3)

Ambos os tipos de dor nociceptiva respondem bem a analgésicos opióides e não opióides, com excelente resposta quando a dor é somática e com boa resposta quando a dor é visceral. (18)

Analgésicos adjuvantes como os agentes serotoninérgicos são outra opção de tratamento para a dor visceral, mas, geralmente, são pouco seletivos para esta condição.

Estudos mostram a eficácia analgésica da pregabalina em condições agudas e crónicas da dor visceral.

Existem ainda grandes desafios no desenvolvimento de analgésicos para o alívio da dor visceral, em grande parte devido à falta de compreensão da etiopatogenia e mecanismos de desenvolvimento deste tipo de dor. (28)

2 - dor neuropática - definida como dor iniciada por lesão ou disfunção do sistema nervoso. Contrariamente à dor nociceptiva, a dor neuropática responde pobremente aos analgésicos usuais (paracetamol, dipirona, AINEs (anti-inflamatórios não-esteróides), e opióides fracos). Recomendam-se fármacos de outras classes

Controlo da dor em pacientes oncológicos

terapêuticas, como anticonvulsivantes, anti-depressivos tricíclicos, analgésicos tópicos, e opióides fortes. (8,10)

Neste tipo de dor são comuns a presença de descrições verbais características por parte dos pacientes, como queimor, picadelas e dormência. (18) A lesão nervosa pode ser determinada por trauma, infecção, isquemia, doença degenerativa, invasão tumoral, lesão química, radiação, ou pode não estar associada a qualquer lesão detetável. (1,10)

Podemos ainda classificar a dor quanto à sua duração. Neste caso, são de considerar a dor aguda e a dor crónica.

1 - dor aguda - geralmente tem duração previsível, sendo autolimitada e facilmente diagnosticada. Espera-se que desapareça após intervenção na causa, não costumando ser recorrente.

2 - dor crónica - tem duração prolongada, sendo geralmente resultante de inflamação tecidual crónica, perda tecidual e/ou lesão neuropática, que levam a alterações persistentes no sistema nervoso periférico/central e à manutenção dos mecanismos de dor. (2)

Enquanto a dor aguda provoca uma resposta simpática, com taquicardia, hipertensão e midríase; a dor crónica condiciona uma adaptação a esta situação, estando associada a respostas emocionais de ansiedade e depressão frequentes. (1)

FISIOPATOLOGIA DA DOR

A realidade da dor pressupõe a existência de uma informação correta a nível central e, portanto, consciente, sobre a agressão nociceptiva exercida à periferia.

Podemos considerar três níveis fundamentais no mecanismo neurofisiológico da dor: periférico, medular, e central. (Fig. 1)

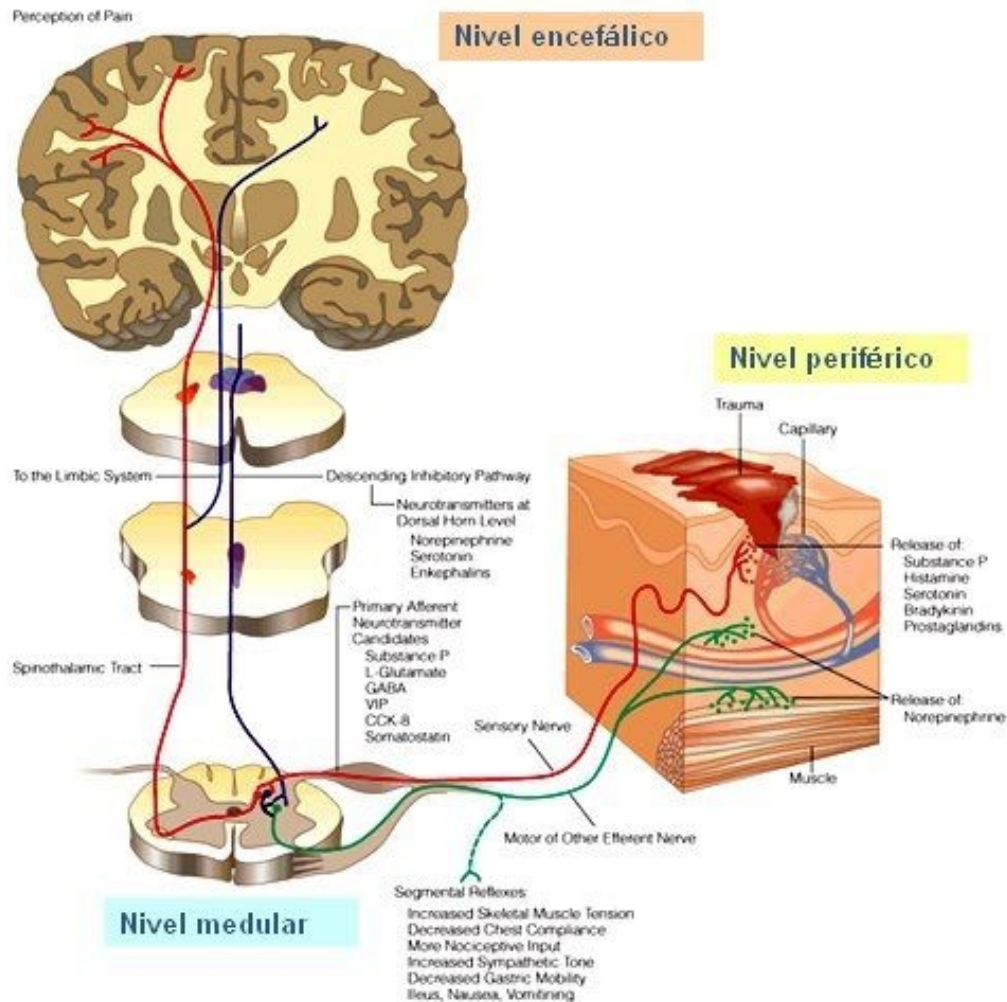


Figura 1 – Mecanismo da dor

O estímulo, seja uma agressão tecidual ou um estado inflamatório primário, atua sobre o recetor diminuindo-lhe o seu limiar de dor, e pondo em marcha uma série complexa de reações neuronais e bioquímicas. As consequências sobre o recetor

exercem-se, quer por fenómenos de despolarização/polarização da membrana celular, quer pelos produtos resultantes da degradação do ácido araquidónico, sobretudo prostaglandinas E e I, mas também as prostaciclina, histaminas e serotonina. (15,37)

O impulso nociceptivo caminha nas fibras finas (C e A - delta) em direção ao corno posterior da medula e deste as informações dolorosas são então conduzidas pelos tratos espinotalâmico e espino-hipotalâmico aos centros superiores ou inibidas por ativação do sistema analgésico descendente. (7,15)

O sistema supressor da dor é composto por neurotransmissores, encefalinas (morfina endógenas) e serotoninas (opioides endógenos) e é continuamente ativado por estímulos que alcançam o SNC (Sistema Nervoso Central) durante a vida diária normal. (1)

Numerosos neurotransmissores e mediadores bioquímicos excitatórios (glutamato, substância P, fatores de crescimento) e inibitórios (opioides, ácido gama-aminobutírico (GABA) e glicina) são assim libertados no corno dorsal provenientes de três fontes principais: fibra aferente primária, interneurônios e sistema de fibras descendente.

Os centros mais elevados do SNC estão envolvidos na discriminação da dor, incluindo o componente afetivo da dor, componentes relacionados com memória e controlo motor associado à resposta imediata aversiva aos estímulos dolorosos. (5) Existem ainda reflexos supra-espinhais que ativam o sistema nervoso simpático, com aumento da frequência cardíaca e respiratória e libertação periférica de catecolaminas. (7)

A terapia farmacológica usada no tratamento da dor visa atuar em diferentes níveis do seu mecanismo, consoante a sua forma de ação.

Os analgésicos não opioides são úteis principalmente nos casos de dor causada a nível periférico, como por exemplo na infiltração de músculos e tecidos conjuntivos.

Os AINEs atuam por inibição da ciclooxigenase (COX), inibindo a síntese de prostaglandinas (PG) envolvidas no processo inflamatório local, atuando inteiramente no tecido lesado, não tendo ação central. São bastante efetivos na dor produzida por lesão lenta e prolongada do tecido. (6,10)

Os opioides exercem a sua ação mediante a interação com recetores específicos distribuídos no SNC, induzindo uma analgesia por ativação dos sistemas inibitórios opioide-dependentes. (7)

Controlo da dor em pacientes oncológicos

Outros fármacos que não os analgésicos podem ser utilizados no tratamento da dor, isoladamente ou em conjunto com a analgesia já usada. São exemplo os antidepressivos, anticonvulsionantes e neurolépticos. (30)

Os antidepressivos tricíclicos atuam por vários mecanismos, entre os quais, mecanismos anticolinérgicos, sendo utilizados para o controlo da dor neuropática, não havendo diferença em termos de eficácia entre os representantes do grupo. (8)

Alguns fármacos desenvolvidos para serem usados como convulsionantes também têm demonstrado possuir eficácia analgésica na dor neuropática. São exemplo a gabapentina, pregabalina ou a carbamazepina. (41) A sua ação no alívio da dor dá-se pela supressão de circuitos hiperativos da medula e do córtex cerebral e pela estabilização das descargas neuronais nas membranas das vias aferentes primárias. (8)

Os neurolépticos possuem também ação sobre o sistema de modulação da dor, alterando a sua perceção. (3,41)

ABORDAGEM DE UM PACIENTE COM DOR

O controlo efetivo da dor oncológica exige uma equipa multidisciplinar. A utilização de medicação de acordo com a Escada Analgésica proposta pela OMS, pode proporcionar controlo da dor na grande maioria dos pacientes, reservando-se a utilização de tratamentos mais invasivos para situações especiais. (4,23)

Uma anamnese completa e exame clínico são vitais na abordagem inicial de um paciente com dor e a investigação laboratorial ou radiológica podem ser necessárias.

Uma anamnese completa inclui o registo de determinadas características da dor como: localização, intensidade, qualidade, temporalidade, fatores de agravamento e alívio, significado da dor, sofrimento, medicação utilizada e os seus resultados, e ainda fatores culturais e espirituais. (25)

Sendo a dor difícil de avaliar devido à sua subjetividade e grande variabilidade na tolerância, para determinar a sua intensidade, podem ser utilizadas várias escalas, como a escala visual analógica, a escala numérica, verbal e das faces. (6,25)

A mais frequentemente utilizada é a escala numérica (fig.2), sendo as outras reservadas para situações especiais, como a escala das faces para a avaliação da dor nas crianças. (33)

A dor é considerada leve quando a intensidade varia de 1 a 3; a intensidade de 4 a 7 é considerada dor moderada; e de 8 a 10, dor severa. O registo da intensidade deve incluir não somente o momento da dor, mas também quando a mesma é aliviada ou exacerbada. (7,33)

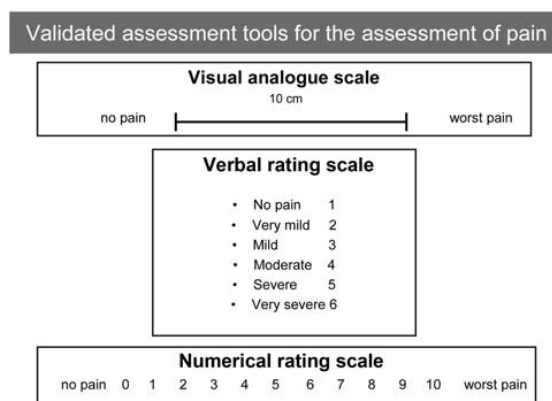


Figura 2 – Escalas de avaliação da dor

Controlo da dor em pacientes oncológicos

É necessário redobrar a atenção nos idosos frágeis, nas demências e nas alterações cognitivo-comportamentais resultantes de tumores cerebrais e ter em conta os sinais indiretos de dor como a taquicardia, a elevação da pressão arterial, taquipneia e fácies de dor. É igualmente relevante ter em atenção alterações de humor, do comportamento e do padrão do sono, que podem sugerir uma dor não controlada. (14,22)

O sucesso do controlo da dor é alcançado quando avaliações repetidas permitem a escolha da terapêutica mais apropriada para cada paciente, alcançando um efeito favorável entre o alívio da dor e os efeitos adversos. (4,11)

Quanto à via de administração, a via oral é a via de eleição para a administração de medicação analgésica, dando ao paciente maior controlo sobre a sua situação e autonomia para o autocuidado. Já a via IV (intravenosa) é a escolha quando a VO (via oral) não é possível e há necessidade de uma titulação mais acelerada da dose analgésica. Contudo, associa-se a um maior desconforto do paciente, custos e risco de infeções locais e sistémicas. (7,12)

Uma forma de obter uma ação opióide prolongada é a utilização de preparações de libertação prolongada, como sistemas transdérmicos (ex: morfina, fentanil, etc.). (8)

A medicação analgésica deve também ser administrada em intervalos fixos de tempo. Uma escala de horário fixo assegura que a próxima dose seja fornecida antes que o efeito da anterior tenha passado e proporciona um efeito de alívio da dor mais consistente. (7)

Caso a prescrição analgésica não esteja a ser devidamente administrada em doses e intervalos adequados, podem surgir episódios de dor espontânea ou relacionada com a atividade e movimentação passiva, denominados de dor do tipo irruptiva. (38)

A forma ideal de tratar esta dor é fornecer ao paciente uma medicação de resgate. O fármaco ideal tem de ter início de ação rápido com curta duração. O que está preconizado é utilizar, preferencialmente, 1/6 da dose diária total do medicamento para a dor crónica de base. (6) Se passadas 24 horas, o paciente mantiver dor, a dose deve ser aumentada em quantidade equivalente à dose de resgate utilizada nas 24 horas, habitualmente 25-50 % da dose diária. (13)

Para guiar o uso sequencial de fármacos, a OMS desenvolveu uma escada

Controlo da dor em pacientes oncológicos

analgésica de quatro degraus utilizada no tratamento da dor oncológica (fig.3). Segundo esse algoritmo, a dor deve ser tratada de acordo com uma escala ascendente de potência medicamentosa relacionada com sua intensidade. Todos esses medicamentos podem estar acompanhados de drogas adjuvantes, quer pela especificidade de ação em alguns tipo de dor (por ex. neuropática, visceral...), quer pela sua indicação para controlo de efeitos adversos dos opióides. Podem ainda diminuir a necessidade do aumento da dose de opióides favorecendo, assim, uma terapêutica com menor risco de toxicidade. (6,12)

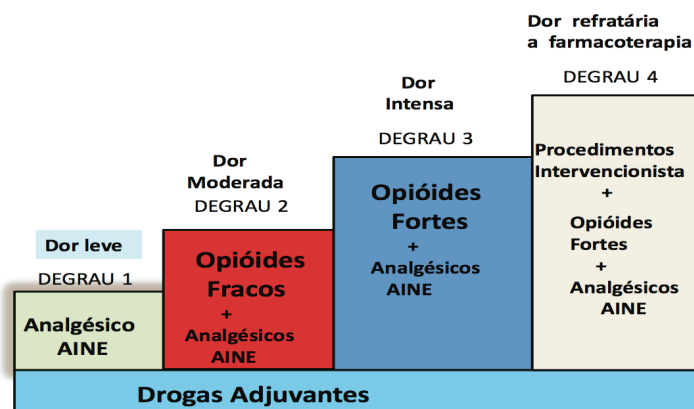


Figura 3 – Escada analgésica

Deve-se ter em conta alguns princípios diretores de utilização da escala analgésica proposta:

- 1 - Dependendo da intensidade da dor, a terapêutica deve ser iniciada no patamar correspondente, com doses adequadas;
- 2 - Se a dor persistir ou agravar, deve-se otimizar a dose do fármaco utilizado;
- 3 - Se mesmo assim, não se obtiver controlo adequado da dor, deve-se subir um degrau (e não prescrever outro fármaco do mesmo patamar);
- 4 - Na dor severa pode haver necessidade de iniciar o tratamento com opióides fortes;
- 5 - Em qualquer degrau podem ser associados fármacos adjuvantes ou co-analgésicos.

Os fármacos do degrau 1 apresentam “efeito teto”, ou seja, uma dose máxima a partir da qual não é possível obter mais analgesia. Este grupo inclui o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteróides, sendo estes últimos os agentes mais utilizados.

Os fármacos do degrau 2 são os opióides fracos, como o tramadol, codeína diidrocodeína, dextropropoxifeno, entre outros. Estes fármacos têm posologia máxima devido ao aumento de efeitos secundários com doses elevadas.

Um paciente com dor ligeira a moderada deve ser tratado com opióide fraco associado a AINEs ou paracetamol. Se, sob doses terapêuticas, a dor não estiver controlada, não se deve mudar para outro fármaco deste grupo, mas passar a opióides fortes. (6)

Alguns autores preconizam o uso precoce do degrau 2 para pacientes com dor moderada e sem tratamento prévio. (4)

O degrau 3 é composto pelos opióides fortes como é o caso da morfina, metadona, fentanil e a oxicodona.

Em 2003, com base nas recomendações da Associação Europeia de Cuidados Paliativos (EAPC) sobre os analgésicos opióides e os seus efeitos indesejáveis, foram associados ao escalonamento opióide os procedimentos anestésicos, neurolíticos e neuroaxiais, representados no quarto degrau da escada analgésica da OMS. (7)

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

O tratamento farmacológico da dor resulta da arte e ciência do uso combinado de três grupos farmacológicos: analgésicos não-opioides, analgésicos opioides, e drogas adjuvantes ou co-analgésicos. (7)

1 - Analgésicos não opioides

Todos os analgésicos não opioides têm um efeito teto, ou seja, o aumento da dose acima de determinado nível não produz um efeito analgésico maior. Existem duas categorias destas drogas: AINEs e analgésicos simples.

1.1 - AINEs - Podem ser usados em conjunto com analgésicos nos três degraus da escada da OMS. Não causam tolerância ou dependência física ou psíquica e são exemplos desta classe farmacológica: o ibuprofeno, o diclofenac e o naproxeno. (13)

O local de ação desta classe é apenas a nível do tecido afetado, não tendo ação central, sendo bastante efetiva nos casos de dor nociceptiva, em particular no subtipo somático. (1)

Na dor nociceptiva crónica em geral, o ibuprofeno é tão ou mais eficaz do que o paracetamol. Alguns estudos afirmam grande eficácia no controlo da dor pós-operatória. (10)

Como efeitos secundários mais relevantes dos AINEs temos a considerar os efeitos gastrointestinais (náuseas, epigastria, ulceração, hemorragia), renais (insuficiência renal aguda, nefrite intersticial), hematológicos (antiagregação plaquetária, hemorragia), ou reações de hipersensibilidade.

1.2 - analgésicos simples – temos, como exemplo, o paracetamol, que apresenta ação analgésica e antipirética, não tendo, no entanto, ação anti-inflamatória significativa. (6,35)

Devido ao risco de hepatotoxicidade não deve ser ultrapassada a dose de 4g/24h quando administrado cronicamente e 6g/24h em situações agudas. (16)

2 - Analgésicos Opioides

Os opioides são os analgésicos mais indicados para o controlo da dor moderada a grave, já que apresentam grande eficácia e padrão favorável. No entanto,

possuem uma extensa lista de efeitos adversos. (8,9)

Na analgesia com opióides não há teto máximo de ação - a dose pode ser aumentada virtualmente, sem limite. É, no entanto, necessário ter presente os potenciais efeitos secundários que condicionam por vezes a opção terapêutica efetuada e a possibilidade de desenvolvimento de tolerância farmacológica. (16)

Recomenda-se usar apenas um opióide de cada vez, escolhido pela sua intensidade, tempo de ação, comodidade de via de administração, efeitos adicionais e colaterais. (3)

Quanto à duração de ação, podemos considerar opióides de ação curta e prolongada.

Os opióides de ação curta devem ser usados em situações de dor aguda ou intermitente e incluem a morfina, oxicodona, oximorfona, hidromorfona, hidrocona, fentanil ou o tramadol.

Os opióides de ação prolongada (ex. meperidina) têm a vantagem de possibilitar um alívio da dor ao longo do dia de uma forma mais consistente. Exigem uma monitorização cuidada em relação à dose administrada ao longo de 24 horas para identificação de uma dose efetiva no controlo da dor, mas que tenha efeitos adversos mínimos. Uma forma de obter uma ação opióide prolongada é o uso de preparações de libertação prolongada, como sistemas transdérmicos (de morfina, fentanil). (8)

É também usual subdividir os opióides em duas categorias gerais: opióides fracos (ex: codeína, tramadol) e opióides fortes (ex: morfina, metadona, fentanil, oxicodona). (1)

O equilíbrio entre a eficácia analgésica do opióide e os efeitos adversos aceitáveis pode implicar uma rotação de fármacos. Assim, quando um opióide já está a ser administrado na dose máxima tolerável ou os seus efeitos analgésicos não são satisfatórios ou se existem efeitos adversos intoleráveis, o tratamento pode ser mudado para outro opióide (num paciente, a resposta a diferentes opióides pode variar), o que implica a suspensão do primeiro opióide enquanto se inicia e aumenta progressivamente a dose de um segundo opióide, sob apertada monitorização para detetar e evitar toxicidade por tolerância cruzada incompleta. Outra alternativa é a

Controlo da dor em pacientes oncológicos

substituição do opióide por uma associação de opióide com outro analgésico. (8)

Quando se calcula uma dose de conversão de opióides, esta deve ser segura e eficaz. É importante garantir doses de resgate de ação rápida e curta duração, com cerca de 1/6 da dose diária total do opióide.

A segurança implica a redução para um terço da dose diária total do novo opióide e os seguintes passos:

- . Determinar a dose diária total de opióide utilizado (incluindo os resgates);
- . Consultar as tabelas de conversão para cálculo da dose adequada do opióide que pretendemos passar a utilizar (Tabela 1) e passá-la a 1/3;
- . Assegurar medicação de resgate com 1/6 da dose total e administrar quando necessário;

Reavaliação periódica, para otimização da dose diária do novo opióide. (34)

Tabela 1 – Doses de equivalência entre opióides

DOSES EQUIANALGÉSICAS DE OPIÓIDES (mg)			
Fármaco	Factor		Apresentação
	EV	Oral	
Morfina	10	30	Comp./caps. acção curta ou prolongada, sol. oral, ev
Buprenorfina	0,3	0,4 (sl)	Comprimidos sublinguais, ev, transdérmica
Codeína	100	200	Comprimidos, solução oral
Fentanil	0,1	NA	Injectável, transmucosa, transdérmica.
Hidrocodona	NA	30	Só disponível em combinação com outros fármacos
Hidromorfona	1,5	7,5	Comprimidos, solução oral, ev, supositórios
Petidina	100	300	Comprimidos, xarope, solução oral, ev
Metadona	1	3	Comprimidos, solução oral
Oxycodona	10	20	Comp./caps. de acção curta ou prolongada, solução oral
Oximorfona	1	10	Comp. de acção curta ou prolongada, solução oral, ev
Tramadol	100	120	Comp. de acção curta ou prolongada, ev

– Adaptada de Mary Lynn McPherson, in *Demystifying Opioid Conversion Calculation*, 2010, American Society of Health-System Pharmacists

– Alguns dos fármacos ou das apresentações mencionadas, não estão disponíveis em Portugal

2.1 - Codeína

Tem em torno de 1/10 da potência da morfina e 10% da população não aceita a conversão da codeína para a morfina. A partir de 360 mg/dia, sugere-se a substituição por um opióide forte. (3,35)

2.2 - Tramadol

Tem 1/10 da potência da morfina, com efeitos colaterais comuns aos opióides, embora obstipação apareça com menor intensidade. (1)

Tem metabolização hepática, fazendo com que as apresentações orais tenham biodisponibilidade cerca de duas vezes maior do que a parenteral. Pode também ser usado por via subcutânea de forma intermitente ou contínua. A dose diária não deve exceder 400 mg. (3)

2.3 - Morfina

Possui rápida absorção após ingestão oral, na porção superior do intestino delgado, sendo metabolizada no fígado e excretada por via renal. (13)

É a droga mais usada para dor moderada a severa sendo que a morfina oral de libertação rápida tem início de ação cerca de 30 minutos após a administração e duração de aproximadamente 4 horas. A morfina de libertação lenta tem início de ação passado cerca de uma hora, com pico às 2-3 horas e duração de aproximadamente 12 horas. (6,35)

2.4 - Fentanil

É um opióide sintético de ação semelhante à morfina, administrado por via transdérmica ao longo de 72 horas, traduzindo-se numa posologia confortável especialmente nos casos de disfagia, oclusões gastrointestinais com ou sem sonda e insuficiências renal ou hepática graves. (3)

Os adesivos de fentanil devem ser colocados ao mesmo tempo, a cada três dias, embora o sítio de aplicação deva ser mudado - devem ser colados em local seco, plano, limpo e sem pelos, para aderência ideal.

O seu uso é mais apropriado quando o paciente é incapaz de tolerar morfina (efeitos colaterais intoleráveis) e incapaz de ingestão oral pela própria evolução da doença. No entanto, uma dor não controlada com morfina oral, não será resolvida pela conversão a uma dose equivalente de fentanil transdérmico.

Controlo da dor em pacientes oncológicos

Não é usado como analgésico num quadro agudo, onde uma rápida titulação é necessária. Pacientes, usando inicialmente morfina que converterão para fentanil, devem permanecer com aquele medicamento para resgate, até que seja alcançado o pico plasmático deste que se dará entre 12 e 24 horas. (1)

2.5 - Metadona

É um opióide sintético de uso especialmente indicado para dor neuropática e dores severas, com metabolismo hepático, excreção fecal e alta lipossolubilidade. A metadona é bem absorvida pela via oral, com semi-vida média de 24 h, podendo variar de 10 a 75 horas em diferentes pacientes. (1,35)

2.6 - Oxycodona

A oxycodona tem propriedades semelhantes à morfina, contudo parece causar menos sedação, delírio, vômito e prurido, mas mais obstipação.

Tem uma semi-vida em torno de 3,5 h que se prolonga em mais de uma hora na insuficiência renal.

A sua biodisponibilidade oral é de 2/3, ou mais, quando comparada com 1/3 da morfina. Isto significa que a oxycodona, VO, é cerca de 1,5 a 2 vezes mais potente do que a morfina oral. (35)

3 - Analgésicos Adjuvantes

Os analgésicos adjuvantes são drogas desenvolvidas para outras indicações que não o alívio da dor, mas utilizadas para este efeito em certas situações. Também são chamados de co-analgésicos, podendo ser usados em combinação com outras drogas, em todos os degraus da escada analgésica, com atuação especial nos casos de dor neuropática que não respondem suficientemente bem aos opióides. (1)

Não apresentam efeito analgésico eficaz quando utilizados isoladamente, mas em combinação com outros analgésicos podem permitir redução da dose de opióide necessária e contribuir efetivamente para um controlo adequado da dor.

São utilizados para este efeito antidepressivos anticonvulsivantes, corticosteróides, bisfosfonatos, anestésicos locais, entre outros. (6)

3.1 - Antidepressivos

- Inibidores da recaptção da serotonina e/ou noradrenalina como a

venlafaxina e duloxetine, são habitualmente usados como antidepressivos, mas têm vindo a demonstrar ser eficazes no controlo da dor neuropática, na redução da ansiedade associada à dor crónica e melhoria funcional.

- Antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina e nortriptilina são também eficazes no tratamento da dor crónica neuropática. Possuem diversos efeitos adversos como obstipação, retenção urinária, xerostomia, confusão, delírio e arritmia com QT longo, hipotensão e sedação. (8)

É possível na literatura, encontrar indicações no sentido de efetuar o uso dos antidepressivos respeitando a seguinte sequência: antidepressivos tricíclicos; antidepressivos tricíclicos + antiepilépticos tradicionais; antidepressivos tricíclicos + gabapentina; antidepressivos tricíclicos + gabapentina + morfina. (10,16)

3.2 - Anticonvulsivantes

Alguns fármacos desenvolvidos para serem usados como convulsionantes têm demonstrado possuir eficácia analgésica na dor neuropática. Entre estes contam-se a gabapentina, pregabalina ou a carbamazepina. (39)

Estes fármacos podem ser usados como terapêutica isolada ou como coadjuvantes. (16) Os seus principais efeitos adversos incluem a sedação e letargia, náuseas, vômitos, confusão mental e ataxia. (8)

A carbamazepina e a fenitoína podem causar toxicidade hepática, leucopenia e trombocitopenia, devendo ser usados com cuidado em pacientes oncológicos, necessitando de monitorização de níveis séricos. (6)

3.3 - Neurolépticos

Possuem também efeito antiemético, sendo que o haloperidol, a clorpromazina e a levomepromazina são os mais utilizados. (3)

3.4 - Anestésicos locais

Geralmente aliviam a dor neuropática, como a lidocaína, administrada via endovenosa ou subcutânea. (1)

Deve-se estar atento a riscos cardíacos e o paciente não deve estar a tomar antidepressivos tricíclicos. (16)

3.5 - Corticosteróides

Devem ser utilizados na dor oncológica quando houver compressão medular, hipertensão intracraniana, dor óssea grave, bem como a compressão ou infiltração dos tecidos por edema. Melhoram também as náuseas, o apetite e o humor. (9,30)

As alterações gastrointestinais, síndromes neuropsiquiátricas, miopatia proximal e hiperglicemia são alguns dos efeitos secundários indesejados possíveis com a utilização prolongada. (1,16)

O fármaco mais utilizado é a dexametasona devido a ter uma semi-vida prolongada (> 36 h) e ação mineralocorticóide mínima. (16)

3.6 - Antiespasmódicos

Em pacientes com dor em cólica, como nos casos de obstrução intestinal, a dor pode ser aliviada por drogas que determinem o relaxamento das fibras musculares, como a hioscina, aliviando os espasmos intestinais. (1)

3.7 - Bifosfonatos

São utilizados no tratamento da dor óssea geralmente causada por metastização óssea, no tratamento da hipercalcemia devido à destruição óssea ou paraneoplásica e na prevenção de fraturas patológicas em pacientes com metastização óssea. Os mais frequentemente utilizados são o pamidronato e o ácido zoledrónico. (6)

4 – Novos Fármacos

O Tapentadol atua como um opióide mas, ao mesmo tempo, bloqueia a recaptação de noradrenalina e a transmissão de serotonina. Este fármaco baseia a sua ação analgésica no conceito MOR-NRI (agonista do recetor opióide e inibidor da recaptação de noradrenalina) que combina dois mecanismos de ação numa só molécula. O medicamento demonstrou elevada eficácia na dor nociceptiva e neuropática, sendo recomendado para dor moderada a severa.

Os efeitos secundários mais comuns são as náuseas, vômitos, tonturas e sonolência. (29)

EFEITOS INDESEJADOS DOS OPIÓIDES

Quando se prescreve um fármaco, temos de avaliar vantagens e desvantagens, além dos inconvenientes efeitos secundários, já que são a causa mais frequente de abandono do tratamento. (7)

Os efeitos mais frequentes são náuseas e vômitos, obstipação, secura da boca, sedação e tolerância. Outros efeitos menos frequentes são depressão respiratória, alterações cognitivas (alucinações, ideias delirantes), hiperalgesia, mioclonias, dispepsia e prurido.

Os opióides reduzem o peristaltismo do trato gastrointestinal, havendo uma permanência mais prolongada das fezes no intestino, logo a uma maior absorção de água o que conseqüentemente leva à obstipação. É consensual a prescrição de laxantes aquando do início do tratamento com opióides, para prevenir este efeito acessório. É também fundamental manter uma hidratação adequada e exercício físico regular. (6,15)

As náuseas e vômitos têm grande variação individual e desenvolvem tolerância em três a quatro dias. (17) Estão habitualmente indicados no seu tratamento, a metoclopramida ou domperidona, pelo seu efeito no peristaltismo e efeito antidopaminérgico. A associação entre um antagonista dopaminérgico (haloperidol) e um pró-cinético (bromoprida) é também bastante eficaz. (6,20)

A sedação pode ocorrer nos primeiros dias de utilização de opióides ou quando se aumenta a dose. Este efeito pode ser potenciado quando se utilizam outros fármacos com efeito depressor do SNC. Contudo, a maioria dos pacientes desenvolve tolerância após a primeira semana de tratamento. (31)

A tolerância aos opióides define-se como a necessidade de aumentar a dose do fármaco para a obtenção do mesmo efeito, podendo ocorrer na sua utilização crónica, embora, habitualmente, a necessidade de aumentar a dose esteja relacionada com o agravamento da dor e não com a tolerância ao fármaco. (6,15)

A dependência física caracteriza-se pelo aparecimento de síndrome de abstinência com a suspensão brusca da medicação, podendo ser evitado com a redução gradual da dose. (17,31)

A depressão respiratória é dos efeitos secundários mais temidos dos opióides. Este efeito deve ser tido em conta, mas não sobrevalorizado, pois a dor só por si é um

Controlo da dor em pacientes oncológicos

estimulante do centro respiratório e verifica-se desenvolvimento de tolerância rapidamente para este efeito. A depressão respiratória habitualmente não se desenvolve se o aumento da dose for gradual. A sonolência precede sempre a depressão respiratória. Se necessário, pode utilizar-se um antagonista dos opióides (naloxona) para reverter esse efeito. (17,20)

Os pacientes que desenvolvem efeitos adversos intoleráveis, mesmo antes de alcançar a analgesia adequada, condicionam que o incremento da dose seja impraticável, pelo que devem receber tratamento efetivo para prevenir ou tratar os efeitos adversos, e, somente, quando essa intervenção falhar, se deve considerar a troca de medicamento. (19)

PRINCIPAIS ERROS NO TRATAMENTO

Apesar do considerável progresso científico e farmacológico, a dor continua a ser substancialmente subtratada.

Inúmeras barreiras de causas multifatoriais contribuem para o inefetivo tratamento da dor oncológica, sendo a principal delas a inadequada avaliação da dor.

Não relacionadas com a avaliação da dor, mas não menos importantes são as barreiras advindas da escassa educação e formação dos profissionais da saúde: dificuldades na avaliação da dor; falta de conhecimento sobre a farmacologia dos opióides; conversão; equianalgesia e rotação; uso inadequado de adjuvantes; diagnóstico e tratamento inadequado dos eventos adversos; medo dos eventos adversos dos opióides; falta de prioridade no tratamento da dor e outros sintomas associados, tais como sono, fadiga e depressão; estabelecimento do plano analgésico baseado no prognóstico e não na intensidade da dor; falta de documentação do medicamento, dose e intervalo entre doses; dor irruptiva; e, por fim, dificuldades no seguimento e intervalos para reavaliação da dor e dos tratamentos propostos. (2)

Além dos fatores acima citados, a discrepância entre a avaliação da dor feita pelo médico e pelo paciente foi também identificada como fator de alto risco para o controlo inadequado. É bem conhecida, também, a relutância dos pacientes em relatarem as suas próprias dores. Uma das explicações para esta dificuldade parece ser o desejo dos pacientes que os seus médicos se foquem no tratamento da doença de base e não percam tempo com outras queixas menos importantes. (9)

Muitos pacientes não relatam a dor do tipo breakthrough (dor irruptiva ou exacerbação passageira da dor), geralmente devido a medo de piorar ou de traduzir progressão da doença.

Alguns temem os efeitos adversos que a terapia pode gerar. Em algumas situações, apesar da prescrição de opióides como dose resgate para o tratamento, alguns pacientes não fazem uso devido ao medo da overdose, ao medo de se tornarem viciados e ao desconhecimento de que a dor do tipo *breakthrough* é uma dor diferente da dor de base e que deve ser adequadamente tratada. (38)

O sucesso no tratamento da dor requer uma avaliação cuidadosa da sua natureza, entendimento dos diferentes tipos e padrões de dor e conhecimento do melhor tratamento. A negociação e um bom planeamento do plano terapêutico são

Controlo da dor em pacientes oncológicos

vitais no processo e requerem boa comunicação da equipa de saúde entre si e com os pacientes e os seus cuidadores. (2)

Vale também ressaltar a necessidade de reorientação periódica a pacientes e familiares sobre vários aspetos que envolvem o tratamento farmacológico, desde os efeitos colaterais, receios e preconceitos, às demais e inúmeras fantasias e dificuldades que levam ao uso irregular da medicação, comprometendo o sucesso do tratamento. (14)

DISCUSSÃO

O controlo da dor em pacientes oncológicos tem vindo a melhorar significativamente nos últimos anos, com a emergência de novos fármacos e a sua utilização baseada em normas, mas ainda não é o ideal.

Estima-se que cerca de 10 a 30% dos pacientes não têm a sua dor controlada, quando são utilizados os três degraus da escada. Isso significa que uma quantidade significativa de pacientes não obtêm alívio satisfatório da dor e necessita de outras estratégias. Podem assim beneficiar com tratamentos mais invasivos que incluem: analgesia espinal, vertebroplastias, bloqueio de nervos e plexos e procedimentos neurocirúrgicos como parte de um tratamento multimodal para controlo da dor. (4,5)

A radioterapia oferece excelentes resultados em alguns casos, como: dor óssea por metástase, com alívio total em 55% a 66% dos casos e melhora expressiva em 90% dos casos; dor por compressão medular; dor torácica secundária a cancro inoperável; disfagia com dor devido a cancro do esófago e cárdia. (1,36)

Em tumores que respondam, a quimioterapia pode também prover excelente alívio da dor. (1,26)

Entre as técnicas de terapia alternativas e complementares temos os métodos físicos, os métodos mecânicos e os métodos cognitivos. (4)

Os métodos físicos de controlo incluem a Estimulação Nervosa Elétrica Transcutânea (TENS) e a manipulação com calor e frio. (5)

A massagem, por sua vez, é um método mecânico usado para o alívio da dor. Acredita-se que melhore a circulação, relaxe a musculatura e produza sensação de conforto, aliviando a tensão psíquica. (1,24)

A atividade física é também muito importante no controlo da dor por combater as síndromes de desuso, distrofia e hipotonia muscular e diminuição da amplitude articular, decorrentes de repouso prolongado e limitação da atividade local. Também beneficia a melhoria do humor, a qualidade de vida, a função intelectual, a capacidade de autocuidado, o padrão de sono e alivia a ansiedade. (26)

Já o relaxamento e distração dirigida são técnicas cognitivas que têm como objetivo a atenuação da ansiedade e da tensão muscular. (5)

Além destas técnicas mencionadas, ressaltam-se também outras terapêuticas para o alívio da dor em casos oncológicos, tais como a acupuntura. Esta técnica ameniza os espasmos musculares e vesicais por meio da estimulação de locais

específicos da pele com a penetração de agulhas finas aplicadas manualmente com ou sem estimulação elétrica. (26,40)

Tratamentos paliativos modificadores de doença podem ser indicados para controlo da dor, como por exemplo, a fixação cirúrgica de uma fratura patológica em pacientes com dor localizada que controla satisfatoriamente o sintoma. (7)

O medo, a depressão e a alteração do sono têm sido relatados como fatores que aumentam a dor e o sofrimento do paciente, devendo ser dada a oportunidade de expressar as suas emoções, pensamentos, medos e expectativa em relação à sua dor. Em algumas situações, o suporte deve ser estendido aos familiares. O sofrimento pode desempenhar um papel importante na qualidade de vida do paciente e ignorar esse sofrimento pode ser tão desastroso como ignorar a dor somática, não fazendo sentido tratar uma sem a outra. (4,32)

Encerrando as principais medidas terapêuticas para o controlo da dor presentes na literatura, referência ainda, à hipnose, caracterizada como um estado mental de diminuição da capacidade de atenção, de concentração e de relaxamento mental. Trata-se de um dos procedimentos psicológicos mais antigos e pode ser utilizado no controlo da dor em adultos com cancro, sendo a sua eficácia apontada em diferentes fases do tratamento. (27)

Para além da terapia farmacológica, muitas são as técnicas que podem ser usadas como terapias adjuvantes no sentido de proporcionar um melhor alívio da dor nos pacientes oncológicos, devendo, no futuro, ser mais exploradas e adotadas por mais profissionais de saúde.

CONCLUSÃO

O controlo da dor no âmbito da Oncologia é um assunto de extrema importância pelas suas significativas repercussões no estado geral e, principalmente, na qualidade de vida dos pacientes. Assim, os fármacos para alívio da dor constituem um componente fundamental do tratamento de suporte a efetuar nestes pacientes.

Os recentes avanços no âmbito do controlo da dor em contexto oncológico permitem uma abordagem cada vez mais adequada à prevenção e ao tratamento deste sintoma induzido quer pela doença, quer por outras comorbilidades existentes.

No entanto, são ainda vários os aspetos que exigem investigação e atenção futura, como os métodos adjuvantes, formação clínica dos profissionais de saúde nesta área e o claro esclarecimento, quer do paciente quer da família, acerca da sua doença e respetivo tratamento.

O adequado controlo da dor é um importante objetivo a atingir, que proporcionará certamente um acréscimo significativo à qualidade de vida dos pacientes, não devendo ser descurado nem dada menor importância do que ao tratamento da doença oncológica em si.

Esta revisão bibliográfica pretendeu sistematizar as recomendações atuais para o tratamento da dor e identificar limitações ainda existentes, onde futuros estudos e investigações poderão ter um contributo fundamental.

AGRADECIMENTOS

*À Dra. Cristina Marinho, pela disponibilidade constante e por toda a ajuda prestada.
À minha família, ao Zé e à Bernardete, pela motivação, pela força e por todo o apoio incondicional.*

BIBLIOGRAFIA

1. Centro de Suporte Terapêutico Oncológico - Divisão Técnico-Científica (2002) Cuidados Paliativos Oncológicos: Controle da dor. Rio de Janeiro: INCA.
2. Minson F., et al. (2011) II Consenso Nacional de dor oncológica. São Paulo: Moreira Jr. Editora Ltda.
3. Thomaz A. (2010) Dor oncológica: conceitualização e tratamento farmacológico. *Onco&*.
4. Rangel O., Telles C. (2012) Tratamento da dor oncológica em cuidados paliativos. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto. UERJ*. 11: 34-37.
5. Graner K., et al. (2010) Dor em oncologia: intervenções complementares e alternativas ao tratamento medicamentoso. *Temas em Psicologia*. Vol. 18, nº 2, 34 – 355.
6. Costa C., et al (2007) Dor oncológica. *Revista Portuguesa de Oncologia*. Vol XIII Nº 6: 855-867.
7. Academia Nacional de Cuidados Paliativos (2009) Manual de Cuidados Paliativos. Rio de Janeiro: Diagraphic.
8. Fernandes F. (2009) Opções terapêuticas no tratamento da dor crônica na população idosa.
9. Mendonça I., et al (2008) Tratamento da dor do paciente oncológico. Belo Horizonte.
10. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde (2012) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Nº 1083.
11. Coradazzi A. (2011) Controle de sintomas em pacientes oncológicos: eterno desafio. *Onco&*.
12. Moraes A. (2002) 1º Consenso Nacional de Dor Oncológica. São Paulo: EPM – Editora de Projetos Médicos.
13. Núcleo de Cuidados Paliativos – Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica Geral (2007) Recomendações para o tratamento farmacológico da dor. *Rev Port Clin Geral*. 23: 457-64
14. Miceli A. (2002) Dor crônica e subjetividade em oncologia. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 48(3): 363-373

15. Ripamonti C., et al (2012) Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 23: 139–154.
16. Portenoy R. (2011) Treatment of cancer pain. *Lancet*. 377: 2236–47.
17. Smith H. (2009) Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc*. 84 (7): 613-624.
18. Dworkin R. (2007) Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*. 132: 237–251.
19. Hardy J., Nauck F., Opioids for Cancer Pain. *Part V Palliative Medicine in Cancer*. 249: 1404 – 1411.
20. Chau D. et al (2008) Opiates and elderly: Use and side effects. *Clinical Interventions in Aging*. 3(2): 273–278.
21. Bidarra A. (2010) Vivendo com a dor: O cuidador e o doente com dor crónica oncológica. Universidade de Lisboa.
22. Kopf A., Patel N. (2010) Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. Seattle: IASP.
23. Paul L., DeSandre T. (2009) Quest Management of Cancer-Related Pain. *Emerg Med Clin N Am*. 27: 179-194.
24. Wilkinson S., Barnes K. (2008) Massage for symptom relief in patients with cancer: systematic review. *Journal of Advanced Nursing*. 63(5), 430-439.
25. Morete M. C., Minson F. (2010) Instrumentos para avaliação da dor em pacientes oncológicos. *Revista Dor Pesquisa, Clínica e Terapêutica*. 11(1), 74- 80.
26. Mansky P., Wallerstedt D. (2006) Complementary Medicine in Palliative Care and Cancer Symptom Management. *Cancer Journal*. 12, 425-431.
27. Flory N., Lang E. (2008) Practical Hypnotic Interventions During Invasive Cancer Diagnosis and Treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 22, 09-725.
28. Sikandar S. et al (2012) Visceral Pain – the Ins and Outs, the Ups and Downs. *Curr Opin Support Palliat Care*. 6(1): p. 17-26.
29. Nucynta N. Tapentadol. Medscape.
30. National Comprehensive Cancer Network (2011) Adult Cancer Pain.
31. Bolen J. (2009) A Guide to State Opioid Prescribing Policies. Medscape Neurology and Neurosurgery.
32. Vandenberghe L. (2005) Abordagens Comportamentais para a Dor Crônica. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 18 (1): 47-54.

33. Direcção Geral de Saúde – Comissão Nacional de Controlo da Dor (2011) Dor como 5º Sinal Vital – Registo Sistemático da intensidade da dor. Lisboa: Maiadouro.
34. Kraychete D., Sakata R. (2012) Uso e rotação de opioides para dor crônica não oncológica. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. Vol 62, Nº4.
35. Hennemann-Krause L. (2012) Aspectos Práticos Da Prescrição De Analgésicos Na Dor Do Câncer. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 11 (2): 1-16.
36. International Association for the Study of Pain (2009) Radioterapia na Dor do Câncer.
37. Teixeira M. (2001) Fisiopatologia da Nocicepção e da Supressão da dor. JBA, Curitiba. 1 (4): 329-334.
38. Simões A. (2011) A dor irruptiva na doença oncológica avançada. *Revista da Dor de São Paulo*. 12(2): 166-71.
39. Galvão A. (2005) Dor neuropática: Tratamento com anticonconvulsivantes. São Paulo: Farma.
40. Lu W., Rosenthal DS. (2013) Acupuncture for cancer pain and related symptoms. *Curr Pain Headache Rep*. 17(3): 321.
41. Agostinho C., Camacho M. (2009) Uso de psicofármacos na gestão da dor. Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação: Universidade de Coimbra.